BIOAKTIVITAS ANTI-KANKER BENALU CENGKEH (DENDROPHTHOE PENTANDRA) SEBAGAI TERAPI ALTERNATIF KANKER PAYUDARA DALAM MENDUKUNG PEMBANGUNAN BERKELANJUTAN

KARYA ILMIAH YANG DIAJUKAN UNTUK MENGIKUTUI PEMILIHAN MAHASISWA BERPRESTASI TINGKAT NASIONAL

OLEH

MAS ADAM LUKMAN CHAUBAH

NIM. 165090107111013

JURUSAN BIOLOGI

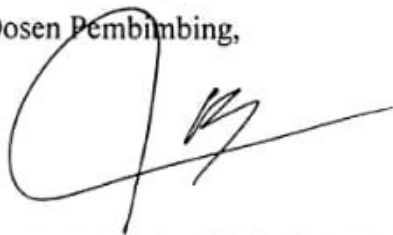
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2019

LEMBAR PENGESAHAN

Judul Karya Tulis	: Bioaktivitas Anti-Kanker Benalu Cengkeh (*Dendrophthoe pentandra*) sebagai Terapi Alternatif Kanker Payudara dalam Mendukung Pembangunan Berkelanjutan
Bidang Karya Tulis	: IPA (Alam dan Formal)
Nama	: Mas Adam Lukman Chaubah
NIM	: 165090107111013
Program Studi/Jurusan/Departemen	: Biologi
Fakultas	: Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas/Institut	: Universitas Brawijaya
Dosen Pendamping	: Prof. Muhaimin Rifa'i, Ph.D.Med.Sc
NIP/NIDN	: 0026066803

Malang, 16 April 2019

Dosen Pembimbing,	Mahasiswa,
Prof. Muhaimin Rifa'i, Ph.D.Med.Sc	Mas Adam Lukman Chaubah
NIDN. 0026066803	NIM. 165090107111013

Wakil Rektor Bidang Kemahasiswaan

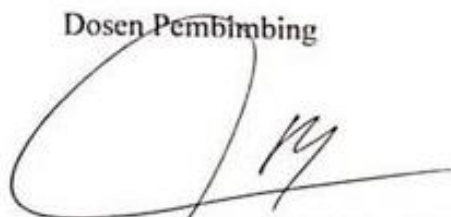
Universitas Brawijaya,

Prof. Dr. Abdul Hakim, M.Si

NIP. 196102021985031006

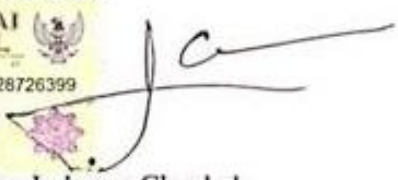
SURAT PERNYATAAN

Saya bertanda tangan dibawah ini:

Nama	: Mas Adam Lukman Chaubah
Tempat/Tanggal Lahir	: Pasuruan, 15 Juli 1998
Program Studi	: Biologi
Fakultas	: Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Perguruan Tinggi	: Universitas Brawijaya
Judul Karya Tulis	:Bioaktivitas Anti-Kanker Benalu Cengkeh (*Dendrophthoe pentandra*) sebagai Terapi Alternatif Kanker Payudara dalam Mendukung Pembangunan Berkelanjutan

Dengan ini menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang saya sampaikan pada kegiatan Pilmapres ini adalah benar karya saya sendiri tanpa tindakan plagiarisme dan belum pernah diikutsertakan dalam lomba karya tulis.

Apabila di kemudian hari ternyata pernyataan saya tersebut tidak benar, saya bersedia menerima sanksi dalam berntuk pembatalan predikat Mahasiswa Berprestasi.

Malang, 16 April 2019

Mengetahui,
Dosen Pembimbing

Prof. Muhaimin Rifa'i, Ph.D.Med.Sc
NIDN. 0026066803

Yang menyatakan

METERAI TEMPEL
D3AA5AFF828726399
6000
ENAM RIBU RUPIAH

Mas Adam Lukman Chaubah
NIM. 165090107111013

PRAKATA

Segala puji syukur dan kemuliaan bagi Allah, Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan berkah, rahmat, serta kemudahan dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul "Bioaktivitas Anti-Kanker Benalu Cengkeh (*Dendrophthoe pentandra*) sebagai Terapi Alternatif Kanker Payudara dalam Mendukung Pembangunan Berkelanjutan" dengan baik. Semoga sholawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW. Karya tulis ilmiah ini ditulis untuk memenuhi persayaratan Pemilihan Mahasiswa Berprestasi 2019. Banyak pihak yang telah memberikan dukungan baik moral maupun spiritual secara langsung maupun tidak langsung dalam penyelesaian karya ini. Ucapan terimakasih terima kasih yang sebesar-besarnya disampaikan kepada:

1. Prof. Dr. Abdul Hakim, M.Si wakil rektor bidang kemahasiswaan Universitas Brawijaya,
2. Darjito, S.Si, M.Si, wakil dekan bidang kemahasiswaan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Brawijaya,
3. Prof. Muhaimin Rifa'i, Ph.D.Med.Sc selaku dosen pendamping yang telah memberikan bimbingan dalam pembuatan karya ini,
4. Segenap keluarga besar besar Jurusan Biologi, Fakultas MIPA, dan Universitas Brawijaya yang turut menyukseskan persiapan PILMAPRES 2019
5. Keluarga, saudara, dan teman-teman yang selalu memberikan dorongan semangat, kasih sayang serta doa yang tiada henti.
6. Semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu.

Kami menyadari bahwa karya tullis ilmiah ini masih belum sempurna, sehingga kritik, saran dan masukan yang bersifat membangun diperlukan guna perbaikan kedepannya. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat memberikan manfaat dan kontribusi yang besar bagi pembangunan bangsa Indonesia dan dunia.

Malang, 16 April 2019

Penulis,

DAFTAR ISI

DAFTAR GAMBAR

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan kasus kanker terbesar di dunia dengan penderita mencapai 43,1% dari keseluruhan kasus kanker baru di tahun 2012 sejumlah 14.067.894 kasus. Jumlah penderita kanker payudara pada tahun 2008 sekitar 12,7 juta jiwa menjadi 14,1 juta jiwa pada tahun 2012. Kematian akibat kanker payudara sendiri mencapai 7,6 juta kasus pada tahun 2008 berubah menjadi 8,2 juta pada tahun 2012 (Kementerian Kesehatan RI, 2015). Kanker payudara ini dapat disebabkan oleh stress oksidatif karena ketidakseimbangan ROS dengan antioksidan. Kanker payudara ditandai oleh beragam hal seperti neoplasma dan inflamasi kronis (Landskron dkk., 2014).

Benalu cengkeh atau *Dendrophthoe petandra* merupakan tumbuhan parasit yang mudah ditemukan di Indonesia. Tumbuhan yang tidak dinginkan ini ternyata memiliki banyak kandungan fitokimia, seperti flavonoid, terpenoid, tannin, alkaloid dan saponin. Fitokimia ini memiliki potensi bioaktivitas anti-kanker. Hal ini dapat terjadi karena flavonoid *Dendropthoe petandra* memiliki beragam senyawa bioaktif seperti flavonoid, terpenoid, tannin, alkaloid dan saponin. Senyawa flavonoid dan tanin ymerupakan senyawa fenolik yang sangat reaktif mendonorkan atom hidrogen ke radikal bebas sehingga senyawa tersebut digolongkan kedalam antioksidan primer (Fitrilia, 2015). Flavonoid mampu menghambat proliferasi sel kanker, penghambatan siklus sel, penginduksi apoptosis, dan penghambat angiogenesis (Elsyana dkk., 2016). Ekstrak daun benalu cengkeh juga mampu menginduksi peristiwa apoptosis sel kanker dengan penurunan kalsium intraseluler dan survivin (Endharti dkk., 2018). *Dendrophthoe petandra juga* mampu meningkatkan proliferasi splenosit dan timosit. Selain itu, *Dendrophthoe petandra* berpotensi besar dalam perawatan kanker karena tak memiliki aktivitas sitotoksik pada *cell line* normal (Elsyana dkk., 2016).

Oleh karena itu, inovasi berupa terapi alternatif kanker payudara dengan ekstrak daun benalu cengkeh penting untuk diwujudkan. Inovasi ini memiliki potensi besar sebagai terapi alternatif kanker melalui aktivitas penghambatan proliferasi dan penginduksian apoptosis kanker payudara serta aktivitas anti-inflamasi untuk mengatasi inflamasi kronis. Ekstrak ini juga berpotensi mengatasi

stress oksidatif yang mampu mengarah pada kondisi kanker payudara. Inovasi ini juga mendorong terwujudnya pembangunan berkelanjutan seperti pada tujuan ke-3 SDGs yaitu penjaminan kesehatan dan kesejahteraan yang baik, program GERMAS Pemerintah Republik Indonesia, program Jarim Sehat Pemerintah Provinsi Jawa Timur, dan Penjaminan kualitas kesehatan oleh Pemerintah Kota Malang.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang mendasari penulisan karya tulis ini tertuang dalam poin berikut.

1. Bagaimana potensi esktrak daun benalu cengkeh (*Dendrophthoe petandra*) sebagai terapi alternatif kanker payudara?
2. Bagaimana dampak pengembangan benalu cengkeh sebagai terapi alternatif kanker payudara untuk mendukung program pembangunan berkelanjutan?

1.3 Tujuan

Tujuan yang akan dicapai penulisan karya tulis ini tertuang dalam poin berikut.

1. Menganalisis potensi esktrak daun benalu cengkeh (Dendrophthoe petandra) sebagai terapi alternatif kanker payudara.
2. Menganalisis dampak pengembangan benalu cengkeh sebagai terapi alternatif kanker payudara untuk mendukung program pembangunan berkelanjutan.

1.4 Manfaat

Manfaat karya tulis ini yaitu adalah aktualisasi pemehaman terkait kanker dan solusi alternatif untuk menanganinya. Program ini juga bermanfaat dalam hal memperkaya khasanah ilmu pengetahuan tentang cara alternatif terapi kanker. Selain itu, pengembangan inovasi ini diharapkan dapat mewujudkan Indonesia bebas kanker di masa yang akan datang, sehingga kesehatan dan kesejahteraan terjamin.

1.5 Metode Studi Pustaka

Studi pustaka yang dilakukan yaitu dengan cara mengumpulkan data literatur sebagai pendukung gagasan, dasar teori, referensi dan kajian gagasan. Sumber literatur ini berasal dari buku, artikel, jurnal, laporan penelitian, dokumen *review* jurnal dan *website* terpercaya. Data diklasifikasikan untuk menganalisis permasalahan dan mensintesis gagasan. Gagasan ini diupayakan mampu menjadi solusi alternatif untuk menyelesaikan masalah yang diangkat pada karya tulis ini, yaitu kanker payudara dalam mendukung pembangunan berkelanjutan dengan memanfaatkan bioaktivitas anti-kanker benalu cengkeh.

BAB 2. TELAAH PUSTAKA

2.1 Kanker Payudara

Kanker merupakan salah satu penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel-sel baru secara abnormal dan mampu menyebar ke bagian tubuh lainnya. Kanker disebut pula sebagai *malignant* atau tumor ganas. Kanker ini umumnya berkembang dari *benign* atau tumor jinak yang telah berkembang dan mampu mengalami metastasis. Metastasis adalah peristiwa tersebarnya suatu agen patogen dalam kasus ini adalah sel kanker dari lokasi awal menuju lokasi lain dalam tubuh (Hanahan & Weinberg, 2011). Kanker dapat disebabkan oleh beberapa jenis faktor baik eksternal ataupun internal. Radikal bebas merupakan salah satu faktor penting penyebab kanker. Radikal bebas merupakan suatu molekul yang kehilangan satu elektron dari pasangan elektron bebas ataupun pemisahan ikatan kovalen secara homolitik. Radikal bebas ini dapat terbentuk secara eksogen ataupun endogen. Radikal bebas dalam jumlah normal bermanfaat untuk kesahatan, seperti pengendalian tonus otot, peradangan, dan perawanan infeksi bakteri, sedangkan dalam jumlah berlebih mampu menyebabkan stress oksidatif. Stress oksidatif ini mampu mempercepat proses penuan dan timbulnya beragam penyakit seperti kanker. Radikal bebas dapat bertambah secara berlebihan ketika terpapar oleh polusi linkungan seperti asap kendaran bermotor, asap rokok, dan radiasi ultraviolet (Kurniasih dkk., 2015).

Karakteristik dari sel kanker dapat dikumpulkan menjadi 6 gejala utama, yaitu tidak adaya sinyal pertumbuhan dan pembelahan sel yang tepat, pertumbuhan

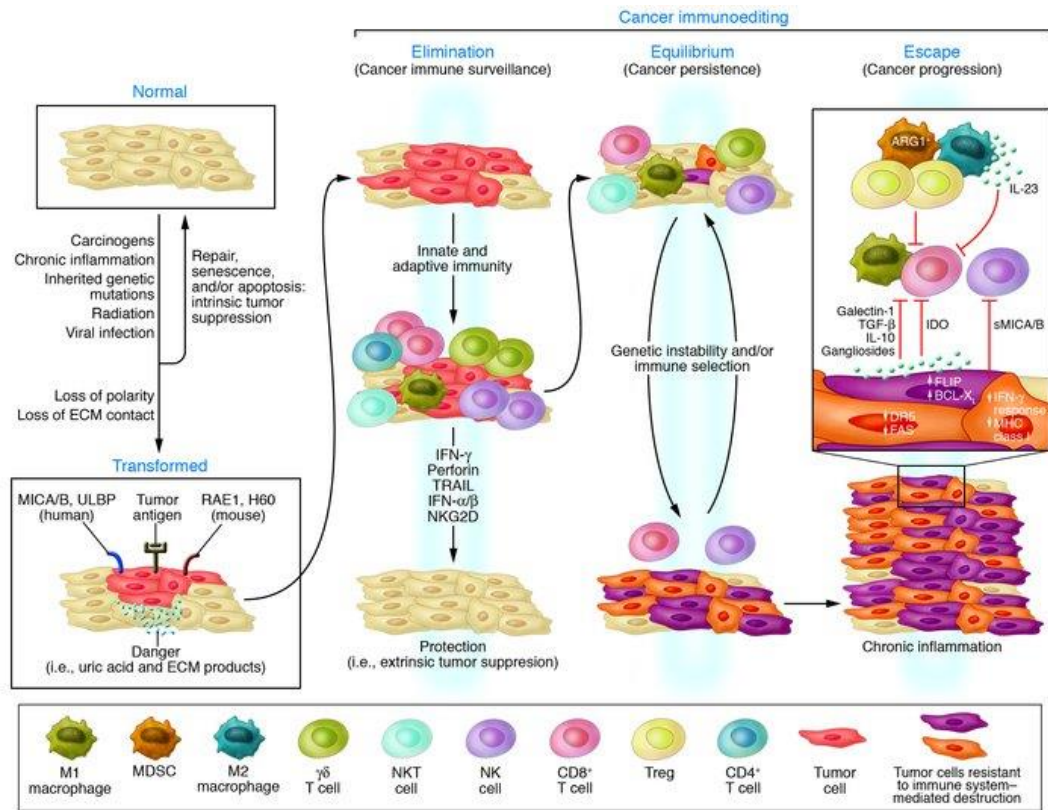
dan pembelahan sel yang terjadi secara teru-menerus meskipun diberikan sinyal yang berlawanan, pengelakan dari peristiwa *programmed cell death*, jumlah pembelahan sel yang tak terbatas, penngkatan vaso konstriksi pembuluh darah, invasi pada jaringan, dan pembentukan *metastases* (Hanahan & Weinberg, 2011).

Kanker payudara dapat terjadi pula akibat kesalahan regulasi pada respon inflamasi tubuh. Infalamasi sebenarnya merupakan suatu respon penting untuk mengatasi keberadaan patogen dan mendukung perbaikan jaringan. Infalamasi pada kondisi normal setelah mengeliminasi patogen serta mendukung perbaikan jaringan akan dihentikan dan kembali ke kondisi normal serta memasuki fase homeostasis. Inflamasi dapat mengarah menjadi suatu kanker akibat kesalahan molekul bioaktif pada lingkungan mikro kanker, seperti sitokin, faktor pertumbuhan, dan kemokin. Kesalahan ini mampu mendorong pada proses yang mendukung sel kanker berkembang, seperti penghindaran apoptosis, faktor proangiogenik, dan modifikasi enzim matriks ekstraseluler contohnya metalloprotein yang akan mempromosikan *ephitelial-mesenchymal transitin* (EMT). Hal ini juga mampu memfasilitasi program kasinogenesis lainnya seperti ketidakstabilan genom, pemrogaman kembali metabolisme energi, dan penghindaran respon imun. Sitokin pada fase inflamasi kronis mampu menginduksi transformasi sel dan malignasi sel (Landskron dkk., 2014).

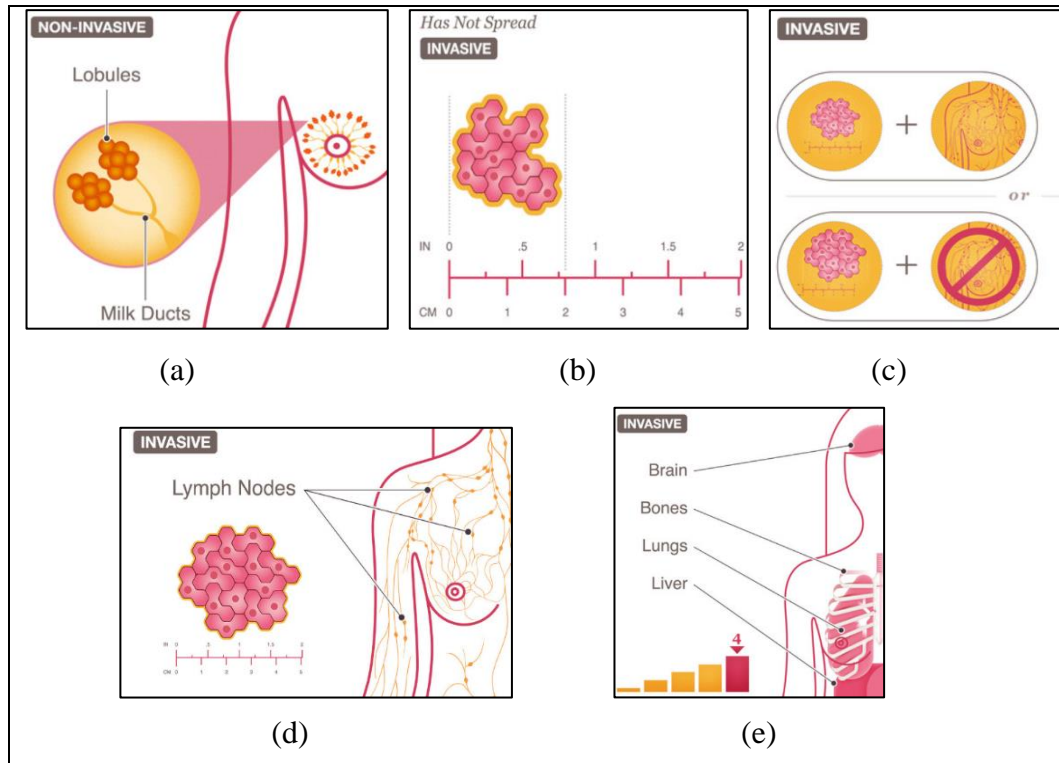
Kanker payudara dapat diinisasi pula oleh aktivitas berlebih dari protein ER dan HER-2. Estrogen akan berikatan dengan ER atau reseptor estrogen dan menyebabkan proses transkripsi gen yang berakibat peningkatan proliferasi sel. Estrogen kan mempengaruhi ekspresi protein lain yang berperan dalam siklus sel seperti *Cyclin* D1, Cdk4 (*cyclin-dependent kinases* 4), *Cyclin*-E, dan Cdk2. Aktivasi onkoprotein juga terjadi akibat aktivitas berlebih protein-protein tersebut, seperti Ras, Myc, dan CycD1 yang berperan dalam tumbuhnya penyakit kanker (Bertucci dkk., 2010). Proliferasi berlebih juga dpat terjadi yang ditandai dengan aktivasi onkoprotein lainnya, seperti PI3K, Akt, Raf, dan ERK HER-2 (Barnum &O’Connell, 2014).

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker yang sering diderita oleh banyak orang. Kasus kanker di dunia pada tahun 2012 mencapai 14.067.894 kasus baru dan 43,1% diantaranya merupakan penderita kanker payudara, sehingga

kasusu kanker payudara merupakan kasus kanker tertinggi didunia. Jumlah penderita kanker payudara pada tahun 2008 sekitar 12,7 juta jiwa menjadi 14,1 juta jiwa pada tahun 2012. Kematian akibat kanker payudara sendiri mencapai 7,6 juta kasus pada tahun 2008 berubah menjadi 8,2 juta pada tahun 2012 (Kementerian Kesehatan RI, 2015).

Proses terbentuknya kanker terbagi menjadi tiga fase utama, yaitu eliminasi, equilibrium dan *escape* (Gambar 2). Fase eliminasi ditunjukkan dengan sel tumor yang akan menjadi kanker dapat dieliminasi oleh sistem imun. Sistem imun mampu mendeteksi dan mengeliminasi sel tumor secara spesifik. Fase eliminasi dapat tidak berlanjut menuju fase equilibrium ketika sistem imun mampu mengeliminasi seluruh sel-sel tumor tersebut. Fase eliminasi dapat diteruskan menuju fase equilibrium ketika sel tumor berhasil lolos dari respon imun tubuh. Hal ini dapat terjadi karena sel-sel tumor akan melakukan mutasi DNA atau perubahan ekspresi gen yang mampu melawan atau menghindar dari respon imun tubuh. Sel tumor ini juga dapat melakukan mekanisme dorman untuk menghindari respon imun tersebut. Kemampuan sel kanker tersebut didukung pula dengan tingkat heterogenitas yang tinggi, sehingga mampu memodulasi respon imun antitumor menjadi lebih rendah. Peristiwa eliminasi sel tumor dan perkembangan sel tumor yang setimbang akibat kejadian-kejadian tersebut disebut sebagai fase equilibrium. Fase equilibrium ini cenderung akan berubah menjadi fase *escape*. Fase *escape* ditandai dengan kemampuan sel dalam menekan sistem imun dan menghindarinya serta perekrutan sel yang dapat membantu pertumbuhan sel tumor. Sel-sel tumor ini akan terus mengalami proliferasi. Sel tersebut juga dapat memiliki kemampuan untuk bermtastasis, sehingga mampu menginvasi ke jaringan lain ditubuh (Swann & Smyth, 2007).

(Swann & Smyth, 2007)

Gambar 1. Proses Pembentukan Kanker

Kanker payudara dapat diklasifikasikan keganasannya menjadi stadium 0 hingga 4. Pengklasifikasian ini didasarkan pada diameter tumor, penyebaran nodus limfe, dan kejadian metastasis (Bertucci dkk., 2010). Stadium 0 ditandai munculnya sel abnormal dalam duktus (DCIS) dan dalam lobulus (LCIS) yang belum menyebar serta bersifat *non -invasive* (Gambar 3a). Stadium 1 ditunjukkan dengan tumor yang semakin berkembang dan mulai bersifat invasig tetapi belum menyebar dengan ukuran kurang dari sama dengan 2 cm (Gambar 3b). Stadium 2 ditandai dengan diameter tumor antara 2-5 cm dan mulai mnyebar disekitar nodus limfe terdekat (Gambar 3c). Stadium 2 ini juga dapat ditunjukkan dengan tumor yang lebih besar dari 5 cm tetapi belum menyebar ke nodus limfe disekitarnya. Stadium 3 ditunjukkan dengan ukuran tumor yang melebihi 5 cm dan menginvasi beberapa nodus limfe serta jaringan lain terdekat (Gambar 3d). Stadium akhir atau stadium 4 ditunjukkan dengan kanker yang mulai menyebar ke organ-organ lainnya, seperti paru-paru, hati, tulang, dan otak (Gambar 3e) (Cancer Australia, 2012).

(Cancer Australia, 2012)

Gambar 2. Pembagian Stadium Kanker: (a) stadium 0, (b) stadium 1, (c) stadium 2, (d) stadium 3, dan (e) stadium 4

Kanker payudara umumnya diatasi dengan proses pembedahan. Proses pembedahan ini tentu dapat menghilangkan sel kanker dari dalam tubuh. Namun, proses ini tidak hanya menghilangkan sel kanker tetapi juga bagian tubuh lainnya. Proses perawatan kanker dapat pula dengan metode radiasi. Proses radiasi dinilai mampu menghambat pertumbuhan sel kanker serta membunuh sel tersebut, tetapi proses ini dikenal juga memiliki dampak buruk karena mampu membuat sel-sel lain mengalami kematian. Metode kemoterapi merupakan metode lain yang sering digunakan untuk mengatasi kanker payudara seperti menggunakan Doxorubicin. Doxorubicin dinilai mampu memiliki aktivitas anti kanker yang baik, tetapi senyawa ini mampu menimbulkan efek samping seperti kardiotoksisitas dan resistansi karena kematian sel secara nekrosis (Endharti dkk., 2018). Selain itu, wanita dengan tingkat prevelensi kanker payudara tinggi dapat dicegah dengan konsumsi Tamoxifen. Tamoxifen ini mampu berperan sebagai agen antiestrogen yang mampu berinteraksi dengan reseptor estrogen untuk mencegah kanker

payudara tetapi mampu menyebabkan timbulnya penyakit lainnya. Penyakit lain yang dapat timbul ini seperti kanker endometrium, stroke, emboli, thrombosis, dan katarak terutama pada wanita usia 50 tahun atau lebih (Lee dkk., 2008).

2.2 Benalu Cengkeh

Benalu cengkeh atau *Dendrophthoe pentandra* merupakan salah satu tumbuhan yang hidup sebagai parasit pada tumbuhan lain, seperti cengkeh manga, teh, dan masisin (Gambar 4). Benih tumbuhan ini umumnya disebarkan oleh agen-agen polinasi pada tumbuhan inang tersebut (Rahmad dkk., 2014). Organisme ini dapat hidup dengan cara bergantung pada tumbuhan inangnya dalam penyediaan nutrisi dan air. Oleh karena itu, benalu cengkeh merupakan suatu tumbuhan yang kurang diharapkan keberadaannya oleh banyak orang (Endharti dkk., 2016). *Dendrophthoe pentandra* tergolong dalam famili Loranthacea dan pada ordo Santalales. Tumbuhan benalu sendiri dapat dibedakan menjadi dua suku yaitu Loranthaceae dan Viscaceae. Divisi dari tumbuhan ini adalah Spermathophyta (Kurniasih dkk., 2015)

(Zainuddin & Sul'ain, 2015)

Gambar 3. *Dendrophthoe petandra*

Benalu cengkeh dikenal secara tradisional digunakan untuk mengobati penyakit hipertensi, cacar, batuk, dan infeksi kulit. *Dendropthoe petandra* memiliki beragam senyawa bioaktif seperti flavonoid, terpenoid, tannin, alkaloid dan saponin. Flavonoid diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang mampu

melindungi tubuh dari kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh spesi oksigen reaktif atau ROS (*reactive oxygen species*). Senyawa dalam benalu cengkeh ini juga mampu menjadi penginduksi apoptosis serta penghambat proliferasi sel kanker (Fitrilia, 2015).

Dendropthoe petandra memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan aktivitas colitis yang diinduksi oleh TNBS atau *trinitrobenzene sulfonic acid*. Penghambatan ini ditandai dengan pengurangan MPO atau *myloperoxidase*. MPO merupakan suatu peroksidase yang mengandung heme dengan ekspresi paling banyak pada neurofil (Endharti, & Permana, 2017). Penghambatan inflamasi oleh benalu cengkeh ini dapat terjadi pula pada usus besar. Sel-sel kanker kolon juga mampu dihambat proses proliferasi oleh bioaktivitas *Dendrophthoe petandra* (Endharti dkk., 2016).

Bioaktivitas benalu cengkeh juga memiliki sifat antiproliferasi terhadap sel K562 dan MCM-B2. K562 merupakan *cell line* erythroleukemia yang berasal dari tubuh manusia sedangkan sel MCM-B2 merupakan sel tumor berjenis *benign mixed tumor* dari kelenjar susu anjing. Kedua sel tersebut tergolong dalam sel yang belum mengalami diferensiasi karena diambil dari sel punca ataupun sel atipikal. Sel T47D juga mampu dihambat proses proliferasi oleh *Dendrophthoe petandra*. Selain itu, ekstrak tumbuhan tersebut juga mampu menginduksi peristiwa apoptosis pada sel T47D. Sel T47D merupakan *cell line* kanker payudara. Ekstrak tumbuhan ini pada *cell line* kanker payudara lain yaitu MCF-7 juga mampu berperan dalam penghambatan proliferasi (Elsyana dkk., 2016).

2.3 Siklus Sel dan Proliferasi

Siklus sel merupakan suatu rangkaian proses pertumbuhan dan perkembangan sel, sehingga terjadi proses replikasi DNA dan pembelahan sel. Proses perbanyakan jumlah sel dengan membentuk suatu salinan yang sama ini disebut sebagai proliferasi sel. Siklus sel ini terdiri atas beberapa fase, yaitu fase *gap* 1 (G1), sintesis (S), *gap* 2 (G2), dan mitosis (M) (Hingorani dkk., 2011). Waktu yang diperlukan untuk melewati satu siklus dalam siklus sel tersebut berbeda-beda antar organisme dan tipe sel itu sendiri. Sel normal pada tubuh manusia memerlukan watu 20-24 jam untuk menjalankan satu siklus tersebut. Waktu 20-24

jam ini terdiri dari 8-10 jam untuk fase G1, fase S memerlukan 6-8 jam, fase G2 memerlukan 5 jam, dan fase M memerlukan 1 jam (Barnum & O'Connell, 2014).

Regulasi pada siklus sel ini dipengaruhi oleh kadar dan aktivitas kelompok protei siklin. Protein siklin ini akan membentuk suatu kompleks dengan *cyclin* (cyc) *dependent kinase* (Cdk) yang disintesis secara konstitutif. Setiap transisi dari satu fase ke fase lain akan diatur oleh kompleks tersebut melalui proses fosforilasi. Fase M terdapat benang spindle yang berperan penting dalam pemisahan duplikat DNA yang dihasilkan. Benang-benang ini dihasilkan oleh mikrotubulus. Keberadaan protein tersebut merupakan salah satu bentuk regulasi dari proses mitosis sel. Transisi fase G1 menuju fase S (G1/S) dibutuhkan aktivasi Cdk2 oleh cycE. Kompleks Cdk2 dengan cycE akabn menyebabkan proses fosforilasi pRb dan terjadinya peristiwa hiperfosforilasi. Hal tersebut mengakibatkan proses transkripsi yang dipacu oleh E2F tetap aktif dan *restriction point* (R) pada batas fase G1/S dapat terlampaui. Komplek Cdk2 dengan cycE juga akan mendegradasi p27 yang berperan sebagai inhibitor untuk menuju fase S. Fase G1/S ini juga akan terjadi transkripsi cycA yang diperlukan pada fase S. Fase S diawali dengan pendegradasian cycE. Degradasi tersebut menyebabkan Cdk2 menjadi bebeas dan megikat cycA (Barnum & O'Connell, 2014).

2.4 Apoptosis

Kematian sel merupakan suatu peristiwa yang ditunjukkan dengan tidak aktifnya suatu sel disertai dengan pendegradasian sel tersebut. Kematian sel dapat dibedakan menjadi dua jenis, yaitu apoptosis dan nekrosis. Apoptosis adalah suatu kematian sel yang terprogram dan terjadi secara alami sebagai respon fisiologis tubuh (Douglas, 2011).

Nekrosis adalah kematian sel abnormal akibat kondisi yang tidak diinginkan. Proses kematian nekrosis ini berbeda dengan apoptosis. Sel yang mati secara nekrosis dapat membahayakan sel-sel lainnya karena akan rusak begitu saja tanpa mengalami pembentukan badan apoptotik (Douglas, 2011). Tahap awal apoptosis ditandai dengan perubahan pada membran sel. *Phospotidylserine* (PS) yang semula berada pada membran sel daerah intraseluler akan bertranslokasi menuju daerah ekstraseluler. PS ini tergolong dalam suatu fosofolipid (Hingorani dkk., 2011).

2.5 Pembangunan Bekelanjutan

Pembangunan berkelanjutan merupkan salah satu program yang yang dicanangkan oleh perserikatan bangsa-bangsa dengan nama SDGs (*Sustainable Development Goals)* 2030. Program ini berisi 17 tujuan yang perlu dicapai pada tahun 2030. Tujuan ketiga penjaminan kesehatan dan kesejahteraan yang baik dicanangkan karena setiap 2 detik terdapat orang yang berusia 30 hingga 70 meninggal dikarenakan penyakit tidak menular, yaitu penyakit kardiovaskular, penyakit penafasan kronis, diabetes, ataupun kanker. Tujuan ini lahir disebabkan adanya kematian 7 juta orang setiap tahun akibat partikel berbahaya pada udara. Tujuan tersebut diperkuat juga karena terdapat 1,6 milyar yang hidup pada daerah krisis dengan kondisi nasional kurang terhadap pelayanan kesehatan dasar, sehingga menjadi tantangan global (United Nation Development Programme, 2015).

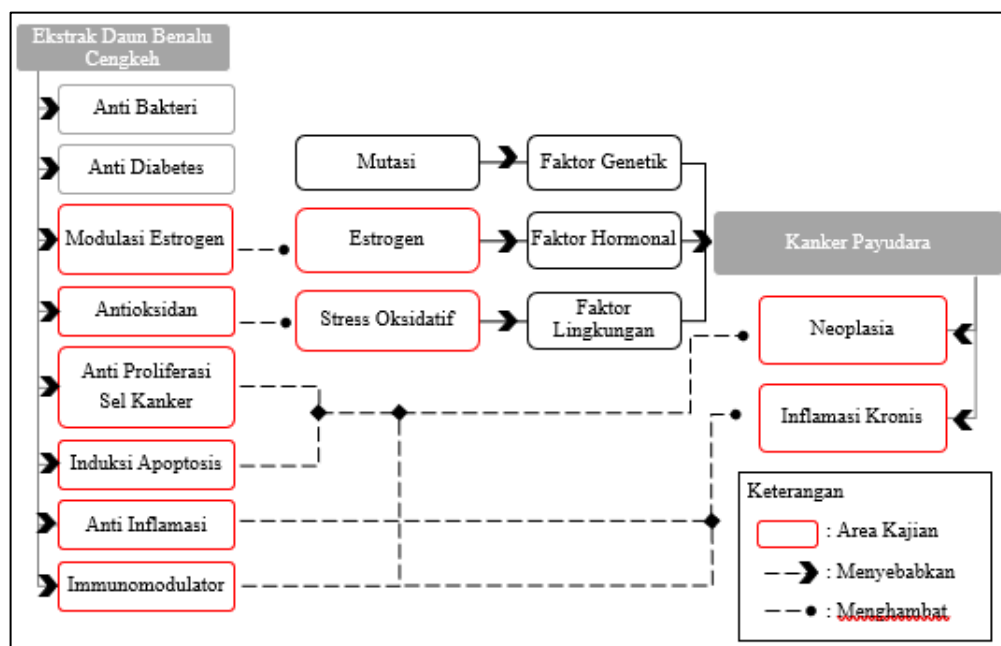
Pembangunan berkelanjutan selaras dengan program yang dicanangkan oleh presiden Joko Widodo untuk masa bakti 2014-2019. Program utama pemerintah tertuang dalam Nawacita atau sembilan harapan salah satunya terkait peningkatan kesejahteraan melalui kesehatan (Widodo & Kalla, 2014). Pemerintah di bidang kesehatan memiliki beragam program unggulan seperti gerakan masyarakat sehat (GERMAS), program nusantara sehat, dan kartu Indonesia sehat (KIS). GERMAS merupakan suatu tindakan sistematis dan terencana yang dilakukan secara bersama-sama oleh seluruh komponen bangsa dengan kesadaran, kemauan dan kemampuan berperilaku sehat untuk meningkatkan kualitas hidup. GERMAS dicanangkan karena Indonesia mengalami *triple burden* yaitu masih banyaknya penyakit infeksius, penyakit-penyakit yang seharusnya sudah teratasi muncul kembali, dan peningkatan penyakit tidak menular (PTM). PTM merupakan penyakit yang menduduki peringkat tertinggi saat ini dengan penanganan yang membutuhkan biaya dalam jumlah besar untuk proses penyembuhan dan perawatan (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

Pemerintah provinsi Jawa Timur mendorong terwujud pembangunan berkelanjutan melalui program Nawa Bhakti Satya yang salah satunya berisi program jatim sehat. Program jatim sehat diwujudkan dengan peningkatan kualitas kesehatan dan pemenuhan layanan kesehatan mulai dari pedesaan. Selain itu,

perwujudan pelayanan kesehatan gratis juga lebih diperkuat (Parawansa & Dardak, 2018). Pemerintah kota malang memiliki empat fokusan utam dalam RPJMD 2019-2024 salah satunya terkait penjaminan akses dan kualitas pendidikan, kesehatan serta layanan dasar bagi semua warga. (Sutiaji & Sarwoko, 2018).

BAB 3. ANALISIS DAN SINTESIS

3.1 Mekanisme Terapi Alternatif Kanker Payudara oleh Ekstrak Daun Benalu Cengkeh

Dendropthoe petandra mampu berperan sebagai agen preventif dan kuratif dari kanker payudara. Benalu cengkeh sebagai agen preventif dapat bekerja sebagai antioksidan dan penurun hormon estrogen yang berlebih sedangkan sebagai agen kuratif benalu cengkeh dapat berperan sebagai penghambat proliferasi sel kanker, penginduksi apoptosis, anti inflamasi, dan immunomodulator (Gambar 4). Benalu cengkeh sebagai agen preventif mampu mencegah terjadinya kanker payudara terutama akibat faktor lingkungan dan hormonal. Tumbuhan ini sebagai agen kuratif mampu mencegah pertambahan sel kanker baru dan peristiwa neoplasia serta membunuh sel tersebut dengan mekanisme apoptosis yang tidak membahayakan sel lainnya. Selain itu, ekstrak tumbuhan ini mampu menangani kejadian inflamasi kronis.

Gambar 4. Konsep Terapi Kanker Payudara oleh Ekstrak Daun Benalu Cengkeh

Dendrophthoe pentandra memiliki beragam senyawa bioaktif seperti flavonoid, terpenoid, tannin, alkaloid dan saponin. Flavonoid diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang mampu melindungi tubuh dari kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh spesi oksigen reaktif atau ROS (*reactive oxygen species*). Antioksidan mampu menyumbangkan satu atau lebih elektron yang dimiliki kepada radikal bebas. Tubuh secara alami mampu memproduksi antioksidan tetapi terkadang jumlah antioksidan yang dihasilkan tidak mampu untuk menetralkan radikal bebas. Oleh karena itu, tubuh memerlukan antioksidan eksogen atau asupan antioksidan dari luar tubuh (Kurniasih dkk., 2015). Senyawa flavonoid dan tanin yang terdapat pada sampel merupakan senyawa fenolik yang sangat reaktif mendonorkan atom hidrogen ke radikal bebas sehingga senyawa tersebut digolongkan kedalam antioksidan primer. Antioksidan primer merupakan antioksidan pemutus rantai yang dapat bereaksi dengan radikal bebas membentuk radikal yang stabil (Fitrilia, 2015).

Senyawa polifenol seperti flavonoid dan tanin dalam ekstrak daun benalu cengkeh dapat memberikan perlindungan secara tidak langsung dengan cara pengaktifan sistem pertahanan endogen dan memodulasi proses pensinyalan secara seluler seperti pengaktifan faktor transkripsi NF-κB, pengikatan DNA AP-1, biosintesis glutation, aktivasi protein kinase oleh mitogen (ERK, JNK dan p38) dan translokasi ke dalam nukleus oleh faktor transkripsi Nrf2. Aktivasi NF-κB dan p38 disebabkan oleh keberadaan senyawa oksigen reaktif seperti superoksida (O_2^-)dan hidrogen peroksida (H_2O_2). Aktivasi NF-κB dapat menurunkan fungsi dari glutation (GSH) sebagai antioksidan nonenzimatik di dalam tubuh (Fitrilia, 2015). Senyawa flavonoid dan triterpenoid yang terkandung dalam *Dendrophthoe petandra* mampu berperan sebagai *scavenger* ROS, penghambatan enzim dalam formasi ROS, dan mencegah peristiwa oksidasi seluler serta ekstraseluler. Kedua senyawa tersebut dikenal sebagai kemopreservasi dan kemoterapi sel kanker. Flavonoid mampu menghambat proliferasi sel kanker, penghambatan siklus sel, penginduksi apoptosis, dan penghambat angiogenesis (Elsyana dkk., 2016).

Benalu cengkeh dapat melakukan penghambatan sekresi estrogen. Penghambatan terjadi akibat supresi terhadapt FSH (*Follicle stimulating hormone)* yang terjadi akibat penurunan regulasi produsi gonadotrophin oleh pituitary.

Ekstrak tubuha ini mampu berinteraksi dengan reseptor GnRH (*gonadotrophin releasing hormone*). Interaksi ini menyebabkan sel mengalami penguranagn sintesis reseptor protein yang menyebabkan sel tidak sensitive terhadap GnRH. Estrogen mengalami pengurangan akibat jumlah progesteron yang melimpah. Kelimpahan progesteron ini menyebabkan penghambatan FSH melalui mekanisme *negative feddback* (Mochamad & Hermanto, 2014).

Proses penghambatan proliferasi oleh *Dendrophthoe pentandra* dapat dilakukan melalui dua mekanisme. Mekanisme pertama terjadi akibat penghambatan sintesis DNA. Penghambatan dapat terjadi akibat aktivasi Chk2 kinase oleh ekstrak *Dendrophthoe pentandra* yang menyebabkan akumulasi P21. Akumulasi ini berujung pada hipopolarisasi Rb yang mencegah sekresi E2F1. Pencegahan ini mampu menghambat sintesis DNA. Mekanisme lain yang dapat disebabkan oleh benalu cengkeh adalah depolimerisasi mikrotubul yang berujung pada perubahan struktur sekunder tubulin. Perubahan ini menyebabkan kromosom mengalami kegagalan penataan dan pemisahan (Endharti dkk., 2016).

Dendrophthoe petandra memiliki kemampuan untuk memblokir protein Bcl-2. Pemblokiran protein ini mampu menginduksi pelepasan kalsium pada retikulum endoplasma, sehingga jumlah kalsium intraseluler berkurang. Pengurangan protein ini juga dapat disebabkan pengurangan influks kalsium yang disebabkan oeh berkurangannya ekspresi Orai3. Ekspresi Orai3 berkurang karena interaksi *Dendrophthoe petandra* dengan reseptor estrogen. Pengurangan kalsium ini menyebabkan peristiwa apoptosis. Kejadian apoptosis juga ditingkatkan karena penurunan survivin. Survivin merupakan protein penghambat apoptosis dalam tubuh atau IAP (*Inhibitor of Apoptosis Protein*). Protein ini bekerja dengan cara menghambat aktivasi caspase (Endharti dkk., 2018).

Dendropthoe petandra mampu menghambat sel kanker dengan pengurangan MPO atau *myloperoxidase*. MPO merupakan suatu peroksidase yang mengandung heme dengan ekspresi paling banyak pada neurofil. MPO mampu mengkatalisis pembentukan ROS seperti HOCl (*hypochlorous acid*) (Artani, 2018). MPO mampu digunakan sebagai tanda penghambatan kanker karena ketika kanker semakin parah maka jumlah MPO semakin banyak. MPO dalam jumlah banyak ini terjadi karena peningkatan infiltrasi neutrofil. *Dendrophthoe petandra* memeiliki kemampuan

atenuasi migrasi dan infiltrasi neutrofil. Kuersitin dalam ekstrak *dendrophthoe petandra* juga mampu meningkatkan sel T regulator ($CD4^+Foxp3^+$). Peningkatan sel T regulator atau Treg ini menyebabkan peningkatan sekresi IL-10 yang mampu mengurangi keberadaan sel Th17. Sel Th17 ini mampu mensekresikan IL-17 merupakan salah satu sitokin proinflamasi. Sitokin proinflamasi merupakan sitokin yang bekerja untuk meningkatkan kejadiaan inflamasi. Keberadaan IL-17 ini juga mampu berperan sebagai kemoatraktan neutrofil (Endharti & Permana, 2017). Penghambatan inflmasi oleh kuersitin ini dapat pula terjadi karena pemblokiran *phosphorylation inhibitors* Kappa B (IKB). Kuersetin mampu mencegah proliferasi sel kanker dengan menghambat siklus sel pada fase S (Endharti dkk., 2016).

Tumbuhan ini juga mampu menginduksi ekspresi p53 yang berguna untuk mengatasi inflamasi sel berlebih. p53 ini juga mencegah proliferasi sel kanker dengan menghambatnya pada fase S. *Dendrophthoe petandra* mampu mengurangi IL-22. Pengurangan IL-22 ini mampu meregresi keberadaan sel kanker payudara. Keberadaan kanker payudara mampu ditingkatkan oleh bertambahnya jumlah IL-22. Penurunan jumlah IL-22 akan menyebabkan penurunan COX-2 dan sitokin proinflamasi. COX-2 berperan sebagai agen yang meningkatkan resistensi apoptosis, proliferasi, angiogenesis, inflamasi, invasi, dan metasis sel kanker (Endharti dkk., 2016).

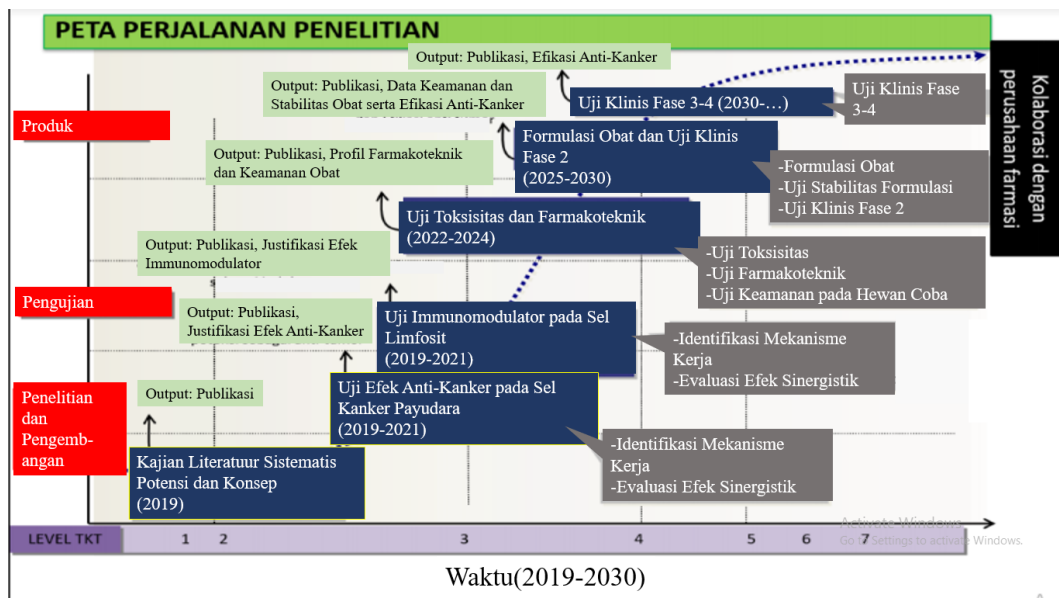
Dendrophthoe petandra juga mampu berperan sebagaia immunomodulator. Tumbuhan ini dapat meningkatkan proliferasi splenosit dan timosit. Splenosit merupakan kelompok sel yang terdiri atas sel B sekitar 60% dan sel T sekitar 40%. sedangkan timosit tersusun atas hampir 99% sel T *mature*. Jumlah splenosit dan timosit yang meningkat ini mampu memperbesar potensi untuk perawatan sel kanker (Ang dkk., 2014). Selain itu, *Dendrophthoe petandra* berpotensi besar dalam perawatan kanker karena tak memiliki aktivitas sitotoksik pada *cell line* normal (Elsyana dkk., 2016).

3.2 Analisis Dampak Pengembangan Benalu Cengkeh sebagai Terapi Alternatif Kanker Payudara untuk Mendukung Program Pembangunan Berkelanjutan

Terapi alternatif dengan menggunakan benalu cengkeh memiliki potensi yang besar untuk dikembangkan. Hal ini terjadi karena jumlah tumbuhan ini yang melimpah. Selain itu, *Dendrophthoe petandra* juga jarang dimanfaatkan bahkan cenderung untuk dibasmi karena tergolong dalam tumbuhan yang tidak diinginkan. Hal tersebut bertolak belakang karena tumbuhan ini cenderung mudah untuk tumbuh. Oleh karena itu, tumbuhan ini perlu dimanfaatkan dengan baik. pemanfaatan ini dapat ditinjau dari kandungan fitokimia pada tersebut.

Dendropthoe petandra mampu berperan sebagai agen preventif dan kuratif. Sebagai agen preventif, benalu cengkeh berperan sebagai antioksidan dan penurun hormon estrogen. Antioksidan dapat mencegah peristiwa stress oksidatif sedangkan penurunan hormone estrogen berlebih mampu mencegah pula terjadinya kanker payudara. *Dendrophthoe pentandra* sebagai agen kuratif dapat berperan sebagai antiproliferasi sel kanker dan induksi apoptosis. Hal ini secara aktif dapat mengurangi jumlah sel kanker. Tumbuhan ini juga mampu berperan sebagai anti inflamasi pada kejadian infalamsi kronis penderita kanker payudara. Benalu cengkeh juga memiliki kemampuan sebagai immunomodulator yang berperan dalam memodulasi jumlah sel limfosit. Sel-sel ini mampu berperan secara sinergis untuk mengurangi kejadian kanker payudara (Gambar 4).

Rangkaian penelitian diperlukan untuk membangun dasar ilmiah sebelum diaplikasikan pada pasien kanker payudara. Proses kajian literatur terkait potensi benalu cengkeh dalam mengatasi kanker payudara. Kajian ini dilakukan secara sistematis, sehingga mampu melahirkan konsep sebagai dasar awal penelitian. Proses ini dilakukan selama tahun 2019. Tahap selanjutnya berupa pengujian *in vitro* dengan memanfaatkan sel kanker payudara untuk melihat efek anti-kanker dan immunomodulator. Penelitian ini dilakukan untuk melihat mekanisme kerja ekstrak daun benalu cengkeh terhadap bioaktivitas anti-kanker dan immunomodulatir serta evaluasi efek sinergistik yang terjadi. Pengujian selanjutnya terkait uji toksisitas dan farmakoteknik dengan memanfaatkan hewan coba. Pengujian ini mampu menunjukkan profil awal farmakoteknik dan keamanan obat. Pengujian ini

dilakukan pada tahun 2022-2024. Formulasi obat dan uji klinis fase 2 dilkukan selama tahun 2025-2030 untuk memastikan keamanan dan stabilitas obat serta efikasi anti-kanker. Uji klinis fase 3-4 dilakukan setelah tahun 2030 selama tiga generasi untuk memastikan efikasi antikanker dengan efek sinegistik yang membantu mengatasi kejadian kanker payudara. Pengujian ini dilakukan secara kolaborasi dengan perusahaan farmasi (Gambar 5).

Gambar 5. Peta Perjalanan Penelitian

Pengembangan ekstrak daun benalu cengkeh sebagai terapi alternatif kanker payudara merupakan suatu hal yang tepat untuk dilakukan karena sesuai dengan pembangunan berkelanjutan. Tujuan dari SDGs nomor 4 terkait penjaminan kesehatan dan kesejahteraan dapat didukung dengan hadirnya inovasi ini. Hal ini dapat menurunkan angka kematian yang tinggi akibat kasus kanker terutama kanker payudara yang merupakan kasus kanker tertinggi di dunia. Pengembangan inovasi ini juga mendukung GERMAS yang dicanangkan oleh pemerintah Republik Indonesia untuk menjadi terapi alternatif kasus kanker payudara. Perwujudan Jatim Sehat yang menjadi program utama Pemerintah Provinsi Jawa Timur juga dapat lebih mudah terjadi dengan adanya inovasi ini. Program utama Pemerintah Kota Malang terkait penjaminan kesehatan masyarakat kota malang mampu terbantu dengan hadirnya inovasi ini.

BAB 4. SIMPULAN DAN REKOMENDASI

4.1 Simpulan

Ekstrak daun benalu cengkeh memiliki potensi sebagai terapi alternatif kanker payudara karena memiliki kemampuan sebagai agen preventif dan kuratif. Pengembangan inovasi ini mampu mendukung program pembangunan berkelanjutan seperti yang dicanangkan PBB melalui SDGs, GERMAS oleh Pemerintah Republik Indonesia, Nawa Bhakti Satya oleh Pemerintah Provinsi Jawa Timur, dan penjaminan kualitas kesehatan oleh Pemerintah Kota Malang.

4.2 Rekomendasi

Penelitian lanjutan perlu dilakukan terkait pengujian formulasi ekstrak daun benalu cengkeh dan justifikasi mekanisme bioaktivitas anti kanker ekstrak daun benalu cengkeh. Produksi benalu cengkeh ini dapat dilakukan secara sinergi dengan produksi cengkeh sebagai tumbuhan inangnya. Pengurusan izin penggunaan ekstrak daun benalu sebagai obat ini perlu ditindak lanjuti secara serius unttuk mewujudkan pembangunan berkelanjutan. Pemerintah juga perlu bersiap sedia sebagai agen penghubung antara akademisi dengan dunia industry sebagai wujud nyata hilirisasi riset. Pihak industri juga perlu lebih terdorong untuk turut aktif membantu pengembangan inovasi potensial ini.

DAFTAR PUSTAKA

Ang, H. Y., Subramani, T., Yeap, S. K., Omar, A. R., Ho, W. Y., Abdullah, M. P. & Alitheen, N. B. 2014. Immunomodulatory Effects of Potentilla indica and Dendrophthoe petandra on Mice Splenocytes and Thymocytes. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 7: 1733-1737.

Artani, Y. 2018. Myeloperoxidasd: Its Role for Host Defense, Inflammation, and Neutrophil Function. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 640: 47-52.

Barnum, K. J. & O'Connell, M.J. 2016. Cell Cycle Regulation by Checkpoints. *Methods Mol Biol*. 1170: 29-40.

Barsoum, A. K. 2018. A Surprising Incidence of Mammary Duct Ectasia in Egyptian Female Individuals: A 20-Year Experience. *Journal of Medicine in Scientific Research*. 1(2): 117-120.

Bertucci, F., Finetti, P., Binbaum, D. & Viens, P. 2010. Gene Expression Profiling of Inflammatory Breast Cancer. *Cancer respiratory*. 11: 2783-2793.

Cancer Australia. 2012. **Guide for Women with Early Breast Cancer**. Australian Government. Surry Hills.

Douglas, G. 2011. Apoptosis and Other Cell Death Mechanism. *Bio Cellular*. 163-182.

Elsyana, V., Bintang, M. & Prioseoryanto, B. P. 2016. Cytotoxcity and Antiproliferative Activity Assay of Clove Mistletoe (Dendrophthoe petandra (L.) Miq.) Leaves Extracts. *Advances in Pharmacological Sciences*. 16: 1-6.

Endharti, A. T. & Permana, S. 2017. Extract from Mango Mistletoes Dendrophthoe Petandra Ameliorates TNBS-Induced Colitis by Regulating CD4+ T Cells in Mesenteric Lymph Nodes. *BMC Complementary and Alternatives Medicine*. 17(468): 1-8.

Endharti, A. T., Wahyunintyas, T. E., Hardini. Handono, K., Widjajanto, E. & Permana, S. 2018. Dendrophthoe pentandra Leaves Extract Promotes Apoptotic Effects of Doxorubicin in Human Breast Cancer Cell via Modulation of Intracellular Calcium and Survivin. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 8(8): 39-43.

Endharti, A. T., Wulandari, A., Listyana, A., Norahmawati, E. & Permana, S. 2016. Dendropthoe petandra (L.) Miq Extract Effectively Inhibits Inflammation, Proliferation, and Induce p53 Expression on Colitis-Associated Colon Cancer. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 16(374): 1-8.

Fitrilia, T. 2015. **Ekstrak Benalu Cengkeh (Dendrophthoe petandra (L.) Miq) sebagai Agen Antioksidan dan Antidiabetes secara In Vitro**. Institut Pertanian Bogor. Bogor.

Hingorani, R., Deng, J., Elia, J., McIntyre, C. & Mittar, D. 2011. Detection of Apoptosis Using the BD Annexin V FITC Assay on the BD FACSVerse™ System. *BD Biosciences*. 1-8.

Kaushik, S., Tomar, R. S., Gupta, M. & Mishra, R. K. 2017. An Overview of Ctharanthus roseus and Medicinal Properties of their Metabolites Against Important Diseases. *European Academic Research*. V(2): 1237-1247.

Kementerian Kesehatan RI. 2015. **Infodatin: Stop Kanker, Situasi Penyakit Kanker**. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Jakarta.

Kementerian Kesehatan RI. 2017. **Warta KESMAS: GERMAS Gerakan Masyrakat Hidup Sehat**. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta.

Kurniasih, N., Kusmiyati, M., Nurhasanah., Sari, R. P. & Wafdan, R. 2015. Potensi Daun Sirsak (Annona muricata Linn), Daun Binahong (Anredera cordifolia (Ten) Steenis), dan Daun Benalu Mangga (Dendrophthoe petandra) sebagai Antioksidan Pencegah Kanker. *Islam, Sains, dan Teknologi*. IX(1): 162-184.

Landskron, G., Majorie, D. I. F., Peti, T., Chanitra, T. & Hermoso, M. A. 2014. Chronic Inflammation and Cytokines in the Tumor Microenvironment. *Journal of Immunology Research*. 1-19.

Mishra, J. N. & Verma, N. K. 2017. A Brief Study on Catharanthus Roseus: A Review. *International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2(2): 20-23.

Mochamad, L. & Hermanto, B. 2014. Dendrophthoe pentandra Methanolic Leaf Extract Increases Progesterone Levels in Female Ratas. *Universa Medicina*. 33(2): 100-108.

Parawansa, K. I. & Dardak. E. E. 2018. **Nawa Bhakti Satya**. KPUD Jawa Timur. Surabaya.

Rahmad, Z. B., Addo-Fordjour, P., Asyraf, M. & Rosely, N. F. N. 2014. Mistletoe Abundance, Distribution, and Associations with Tress along Roadsides in Penang, Malaysia. *Tropical Ecology*. 55(2): 255-262

Speirs, V. & Shaaban, A. M. 2009. The Rising Incidence of Male Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 115: 429-430.

Sutiaji. & Jarwoko, S. E. 2018. **Visi, Misi, dan Program**. KPUD Kota Malang. Malang.

Swann, J. B. & Smyth, M.J. 2007. Immune Surveillance of Tumors. *Journal of Clinical Investigation*. 117 (5): 1137-1148.

Vipasha, S., Hardeep, K., Tarun, K. & Tullika, M. 2016. Traditional Indian Herb Cathranthus roseus Used as Cancer Treatment: A Review. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*. 8(12): 1926-1928.

Widodo, J. & Kalla, J. 2014. **Jalan Perubahan untuk Indonesia yang Berdualat, Mandiri dan Berkepribadian: Visi, Misi, dan Program Aksi.** Komisi Pemilihan Umum RI. Jakarta.

Zainuddin, N. A. S. N. & Sul'ain, M. D. 2015. Antiproliferative Effect of Dendropthoe petandra Extracts Towards Human Breast Adenocarcinoma Cells (MCF-7). *Jurnal Teknologi*. 77(2): 35-39.